

# ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

А. В. Глущенко, Д. С. Пуляев, В. А. Георгиянц, О. И. Набока

## СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА ВОЛОДУШКИ ЗОЛОТИСТОЙ В СИРОП «ЛОРАТАДИН»

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

*Создание новых комбинированных лекарственных средств (ЛС), в состав которых входят действующие вещества растительного происхождения, позволяет обеспечить эффективность и безопасность лечения в соответствии с современными требованиями терапии. Целью проведенного исследования было изучение физико-химических параметров сухого экстракта володушки золотистой (*Vipreum aureum*), которая по данным предварительных фармакологических исследований снижает гепатотоксические эффекты лоратадина и является перспективным фитокомпонентом для создания комбинированного ЛС для лечения аллергических состояний.*

*В ходе работы были изучены форма и размер частиц, исследована растворимость экстракта в различных растворителях в зависимости от pH среды и температуры.*

*На основании проведенных исследований сухого экстракта володушки золотистой установлено, что рациональным путем введения сухого экстракта володушки золотистой в сироп является его предварительное измельчение с последующим суспендированием в водно-глицериновой смеси при температуре 60°C.*

*Ключевые слова: володушка золотистая, сухой экстракт, лоратадин, сироп, растворимость.*

### ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее популярных антигистаминных ЛС, которое с успехом применяется в терапии аллергических состояний, является лоратадин, представляющий собой этиловый эфир 4-(8-хлор-5,6-дигидро-11Н-бензо[5,6]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-11-илиден)-1-пиперидинкарбоновой кислоты [1–4]. В педиатрической практике наиболее удобной для применения формой является сироп, который выпускается многими производителями. Однако применение стандартных доз при продолжительной терапии может привести к возникновению ряда осложнений [5–8].

Одним из популярных трендов современной фармацевтической разработки является создание новых оригинальных комбинаций активных фармацевтических ингредиентов, представляющих объединение синтетических и природных компонентов. Такой подход используют для нескольких целей:

а) за счет синергизма действующих веществ обеспечить необходимое фармакологическое действие и уменьшить эф-

фективную дозу действующих веществ;

б) снизить токсическое влияние на организм синтетического вещества путем введения растительного компонента.

Для устранения гепатотоксического действия сиропа «Лоратадин» нами предложено введение в его состав сухого экстракта володушки золотистой, который, с нашей точки зрения, является перспективным фитокомпонентом для создания комбинированного антигистаминного ЛС [9–11]. Следующим этапом является разработка технологии производства, для чего необходимо определить, на какой стадии технологического процесса и каким способом вводить в лекарственную форму сухой экстракт володушки золотистой.

Поэтому целью нашего исследования было изучение физико-химических свойств сухого экстракта володушки золотистой для обоснования рационального способа введения его в сироп с лоратадином.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования использовали воздушно-сухую измель-

ченную надземную часть володушки золотистой (*Bupleurum aureum*) семейства Зонтичные (*Apiaceae*), сырье заготовлено в 2014 году в г. Барнауле (Россия) в период массового цветения растений. Стандартизацию экстракта осуществляли по содержанию флавоноидов [12]. Для аналитических исследований использовали мерную посуду класса А и реактивы, соответствующие требованиям ГФУ [13], аналитические весы «AXIS».

Приготовление экстракта: 5,0 г сухого мелкодробленого растительного материала помещали в химическую колбу и добавляли 100 мл воды очищенной. Полученную смесь нагревали на водяной бане при непрерывном перемешивании при температуре 90–100°C в течение 60 минут. Экстракт отфильтровывали через бумажный фильтр и досуха упаривали на водяной бане.

В эксперименте использовали сироп «Лоратадин» производства ООО «ГКП «Фармацевтическая фабрика», г. Житомир, Украина (серия 81012). Состав: 5 мл сиропа содержат 5 мг действующего вещества лоратадина и вспомогательные вещества: пропиленгликоль, натрия сахарин, глицерин, лимонную кислоту моногидрат, раствор сорбита, который не кристаллизуется (содержит Е 420), метилпарагидроксибензоат (Е 216), пропилпарагидроксибензоат (Е 218), ароматизатор «Земляника лесная АКФ 434» (содержит азокрасители: Е 124, Е 122), вода очищенная.

Форму и размер частиц субстанций изучали с помощью монокулярного 4-х объективного микроскопа с поворотным на 360 гр. монокуляром и фокусным расстоянием 160 мм Kopus Academy (Италия), оборудованным камерой ScopeTek DCM. Изображения обрабатывали с помощью программы ScopePhoto.

Известно, что в технологии фармацевтических препаратов основными факторами, влияющими на процесс введения веществ в лекарственную форму, являются размер и форма кристаллов, а также их растворимость в различных растворителях и в самом сиропе.

Поэтому на первом этапе фармацевтической разработки нами проведено микроскопическое изучение формы и размера частиц сухого экстракта володушки золотистой (рисунков 1, см. 2 стр. обложки журнала).

Для описания формы частиц исполь-

зовали фактор формы (Фф), представляющий собой отношение максимального линейного размера проекции частицы к ее минимальному размеру [13].

Следующим этапом исследования было изучение растворимости сухого экстракта володушки золотистой. Для определения оптимального способа введения экстракта в сироп мы изучили его растворимость в воде очищенной при разных рН и температурах, в органических растворителях (глицерин, пропиленгликоль (ПГ), спирт этиловый 40%), а также в смесях воды очищенной с растворителями и в сиропе «Лоратадин». рН воды очищенной изменяли путем добавления фосфатного буферного раствора в соответствии с требованиями ГФУ 1 изд. [14]. Показатели растворимости изучали в соответствии с методикой, приведенной в ГФУ 1 изд. [14].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из представленного рисунка 1 (см. 2 стр. обложки журнала), частицы исследуемого экстракта имели вид пластинчатой массы с шероховатой поверхностью, с гладкими включениями.

Форма и размер частиц сухого экстракта володушки золотистой представлены в таблице 1. Установлено, что частицы имеют фактор формы 0,32; интервал осевых размеров варьирует от 0,5 до 5,5 мкм.

Таблица 1 – Форма и размер частиц сухого экстракта володушки золотистой

Показатели	Экстракт володушки золотистой
Форма	Многогранник, Фф=0,32
Размер, мкм	0,5 – 5,5
Внешний вид	Масса коричневого цвета, пластинчатая, полидисперсная
Поверхность	Шероховатая, местами глянцевая

Полученные результаты свидетельствуют, что частицы экстракта обладают неопределенной формой с неравномерными краями, с полидисперсным составом, что может указывать на неравномерную смачиваемость экстракта.

Растворимость экстракта володушки в воде очищенной в зависимости от рН среды и от температуры приведена в таблице 2.

Таблица 2 – Растворимость сухого экстракта володушки золотистой в воде очищенной

Растворители	Экстракт володушки
Вода очищенная pH 7,0; 25°C	Практически не растворим
Вода очищенная pH 7,0; 60°C	Практически не растворим
Вода очищенная pH 5,8; 25°C	Практически не растворим

Выбранные значения pH (5,8; 7,0) соответствуют значениям pH сиропа и воды очищенной. Установлено (таблица 2), что растворимость экстракта не зависит от изменения pH среды.

Проведенные микроскопические исследования (рисунок 2, см. 2 стр. обложки журнала) позволили установить, что с повышением температуры воды очищенной с pH 7,0 до 60°C наблюдается увеличение смачиваемости порошка экстракта и уменьшение размера частиц сухого экстракта до 0,05 – 0,1 мкм.

Аналогичные результаты получены и при попытке растворения экстракта в органических растворителях. Экспериментально установлено, что в неводных растворителях – глицерине, пропиленгликоле и в спирте этиловом 40% сухой экстракт также практически не растворим. Результаты микроскопического исследования суспензий сухих экстрактов приведены на рисунке 3 (см. 2 стр. обложки журнала).

Как видно, глицерин способствует улучшению смачиваемости частиц экстракта. Добавление ПГ не приводит к улучшению растворимости и смачиваемости экстракта.

В смесях растворителей вода очищенная: глицерин: ПГ 1:1:1, вода очищенная – глицерин – пропиленгликоль 2:1:1, которые являются типичными основами сиропов, сухой экстракт володушки золотистой также практически не растворим (рисунок 4, см. 2 стр. обложки журнала).

Эксперимент показал, что в сиропе «Лоратадин», на основе которого планируется создание комбинированного фитопрепарата, сухой экстракт володушки золотистой практически не растворим. Результаты микроскопического исследования растворимости сухого экстракта в синтетическом лекарственном средстве приведены на рисунке 5 (см. 2 стр. обложки журнала).

В результате проведенных исследований по фармацевтической разработке комбинированного ЛС установлена необходимость предварительного измельчения экстракта володушки золотистой для увеличения поверхности контакта с растворителем. Введение экстракта в сироп рационально осуществлять в виде тонкой водно-глицериновой суспензии с добавлением пропиленгликоля. Соотношение растворителя 1:1:1 (рисунок 4 (1), см. 2 стр. обложки журнала).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе эксперимента изучены форма и размер частиц сухого экстракта володушки золотистой, показано отсутствие его растворимости в водной среде и в неводных растворителях. На основании проведенных исследований установлено, что рациональным путем введения экстракта в сироп является предварительное измельчение с последующим суспендированием в водно-глицериновой смеси при температуре 60°C и добавлением пропиленгликоля.

## SUMMARY

A. V. Glushchenko, D. S. Pulyaev,  
V. A. Georgiyants, O. I. Naboka  
THE METHOD FOR INTRODUCTION  
OF THE DRY EXTRACT  
OF *BUPLEURUM AUREUM* INTO  
«LORATADINE» SYRUP

Creation of new combined drugs containing active substances of the plant origin allows to provide effectiveness and safety of treatment in accordance with the requirements of modern therapy. The aim of the conducted research was to study the physico-chemical parameters of a dry extract of *Bupleurum aureum*. According to the data of the preliminary pharmacological studies this plant reduces the hepatotoxic effects of loratadine and is a promising phytocomponent for creating a combined pharmaceutical product for the treatment of allergic conditions.

As a result of our research the shape and size of particles have been studied, solubility of the extract in various solvents depending on the pH medium and temperature has been investigated.

Based on the studies of a dry extract of

*Bupleurum aureum* it has been found that the rational way of introduction of a dry extract of *Bupleurum aureum* into the syrup is its preliminary grinding with subsequent suspending in the aqueous–glyceric mixture at 60°C.

Keywords: *Bupleurum aureum*, dry extract, loratadine, syrup, solubility.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Charch, M. K. Pharmacology of antihistamines / M. K. Charch, D. S. Charch // Indian J. Dermatol. – 2013. – Vol. 58, № 3. – P. 219–224.

2. Review of Desloratadine Data Using the ARIA Guidelines / Elisa Villa, Anthi Rogkakou, Valentina Garelli, G. Walter Canonica // WAO Journal. – 2012. – Vol. 5. – P. S6–S13.

3. Desloratadine therapy for symptoms associated with perennial allergic rhinitis / K. Kim [et al.] // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. – 2006. – Vol. 96, № 3. – P. 460–465.

4. Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic rhinitis: a metaanalysis of randomized, double-blind, controlled trials / G.W. Canonica [et al.] // Allergy. – 2007. – Vol. 62, № 4. – P. 359–366.

5. Kontas, S. Investigation of cytotoxic and genotoxic effects of the antihistaminic drug, loratadine, on human lymphocytes / S. Kontas, Z. Atli Sekeroglu // Drug Chem Toxicol. – 2015. – Vol. 38, № 1. – P. 57–62.

6. An evaluation of the ocular drying effects of 2 systemic antihistamines: loratadine and cetirizine hydrochloride / George W. Ousler [et al.] // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. – 2004. – Vol. 93, № 5. – P. 460–464.

7. Murdoch, D. Desloratadine: an update of its efficacy in the management of allergic disorders / D. Murdoch, K. L. Goa, S. J. Keam // Drugs. 2003. – Vol. 63, № 19. – P. 2051–2077.

8. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://livertox.nih.gov/Loratadine-Desloratadine.htm>. – Дата доступа: 08.03.2016.

9. Morphological examination of possible pancreotoxic and immunomodulatory action of Co-trimoxazole and corrective action on these effects of extracts of *Bupleurum aureum* and Hill-growing Saltwort Herb in comparison with *Siliborum* and *Quercetin* / Samer Khouari [et al.] // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2015. – Vol. 7, № 2. – P. 952–964.

10. Glushchenko, A. V. Docking studies of the chemical components of the composition of *Bupleurum aureum* plant in relation to hepatoprotective biotargets / A. V. Glushchenko, V. A. Georgiyants, L. A. Perekhoda // Der Pharma Chemica. – 2015. – Vol. 7, № 4. – P. 201–206.

11. Antioxidation properties of extracts of aerial part of *Bupleurum aureum*, Hill-growing soltword herb, *Fumaria Schleicheri* and *Cynara scolymus* *in vitro* and *in vivo* / O. I. Naboka [et al.] // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2014. – Vol. 6, № 7. – P. 172–177.

12. Глущенко, А.В. Количественное определение флавоноидов и суммы полифенолов в надземной части володушки золотистой / А. В. Глущенко, В. А. Георгиянц, Н. Ю. Бевз // Научные ведомости БГУ серия «Медицина. Фармация». – 2014. – Vol. 11, № 182. – С. 219–223.

13. Королев, Д. В. Определение дисперсного состава порошков микроскопическим методом. Методические указания к лабораторной работе / Д. В. Королев, К. А. Суворов // СПб.: СПбГТИ (ТУ), 2002. – 24 с.

14. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид., доповнення 1. Х.: РІРЕГ. – 2001. – 556 с.

### Адрес для корреспонденции:

61001, Украина,  
г. Харьков, ул. Пушкинская, 53,  
Национальный фармацевтический университет,  
e-mail: [allaglushchenko05@gmail.com](mailto:allaglushchenko05@gmail.com),  
Глущенко А. В.

Поступила 15.03.2016 г.



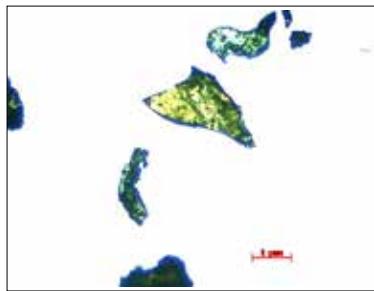
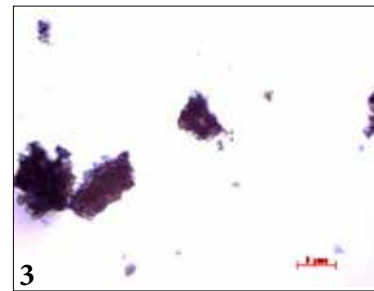
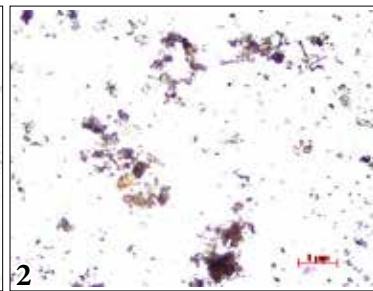
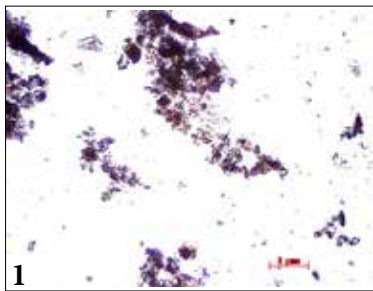
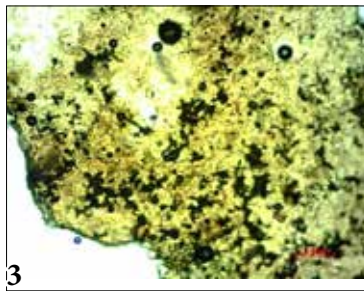
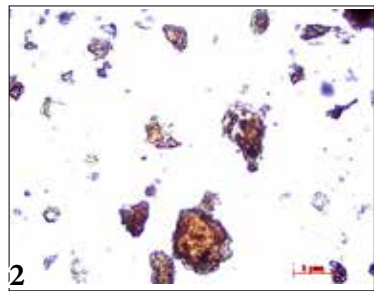
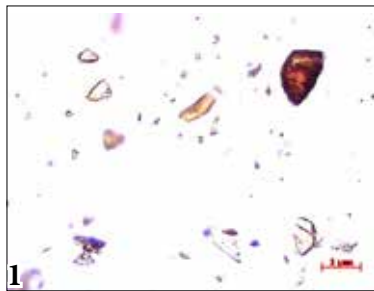


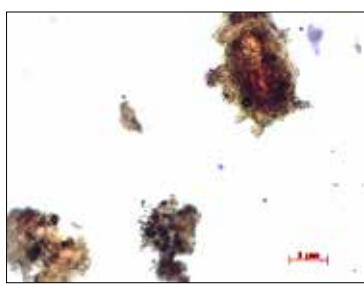
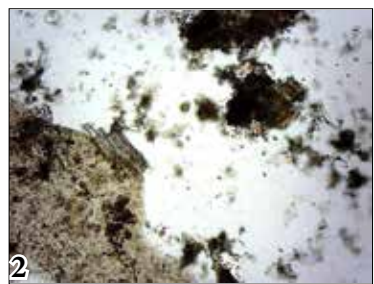
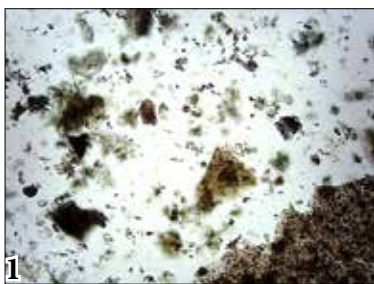
Рисунок 1 – Частицы сухого экстракта володушки золотистой (40х)



1 – pH 7,0; 25°C; 2 – pH 7,0; 60°C; 3 – pH 5,8; 25°C  
Рисунок 2 – Влияние pH и температуры воды очищенной на размер частиц сухого экстракта володушки золотистой



1 – в глицерине; 2 – в пропиленгликоле; 3 – в спирте этиловом 40% при температуре 25°C  
Рисунок 3 – Суспензии сухого экстракта володушки золотистой в различных растворителях



1 – в системе вода очищенная: глицерин: ПГ 1:1:1; 2 – в системе вода очищенная: глицерин: ПГ 2:1:1 при температуре 25°C

Рисунок 4 – Растворимость сухого экстракта володушки золотистой

Рисунок 5 – Растворимость сухого экстракта в сиропе «Лоратадин»

Рисунки к статье Е. В. Руденко, Г. Н. Бузук, Н. А. Кузьмичева «Нелинейный характер зависимости между фитомассой и проективным покрытием ландшафта майского в различных местообитаниях» (С. 25-30)



Рисунок 1 – Схема измерения углов отклонения листовых пластинок ландыша

Рисунки к статье Г. Н. Бузук «Определение фитообъема компонентов растительного покрова с использованием линий точек: вариограммный анализ и кригинг» (С. 30-38)

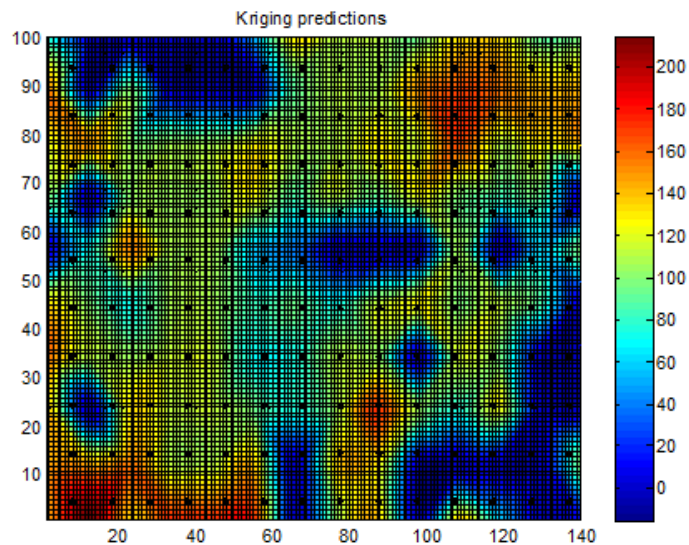


Рисунок 3 – Картосхема ПП высот побегов брусники (мм) после кригинга с моделью gaussian и нанесенной сетью точек